

**Wechselseitige Beziehungen
zwischen Herzinfarkt und Diabetes mellitus**

von

Jürgen Heller

aus

Breslau

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. R. Schubert

Wechselseitige Beziehungen zwischen Herzinfarkt und Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jürgen Heller
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Wetterer
Referent: Professor Dr. R. Schubert
Korreferent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1968

I n h a l t

	Seite
I. Methodik und Literaturübersicht	
1. Das Gefäßsystem bei Diabetes mellitus	2
2. Arteriosklerose bei Diabetes mellitus	3
3. Coronarsklerose und Herzinfarkt bei Diabetes mellitus	4
4. Pathogenese der diabetischen Gefäßveränderungen	6
a) Veränderte Serumlipoid-, Lipoprotein- und Cholesterinwerte	6
b) Störungen des Mucopolysaccharidstoffwechsels	8
c) Veränderungen des Proteinogramms	8
d) Endokrine Einflüsse	9
e) Blutdruckdynamik und Hypertonus	11
f) Diabetesdauer und Stoffwechsellaage	12
g) Vorhergehende oder interkurrierende Krankheiten	13
h) Erbfaktoren, konstitutionelle und alimentäre Gesichtspunkte	13
5. Möglichkeiten der Vorbeugung und der Behandlung diabetischer Gefäßschäden	15
II. Eigene Untersuchungen	
1. Geschlechtsverteilung	17
2. Altersverteilung bei Infarkteintritt	18
3. Infarktbeteiligung einiger Berufsgruppen	20
4. Jahreszeit und Witterungseinflüsse	21
5. Faktoren, die das Auftreten des Herzinfarktes beeinflussen	
a) Heredofamiliäre Belastung	22
b) Dauer des Diabetes bis zum Infarkt ereignis	23
6. Hypertonus und Adipositas	25

7. Besonderheiten des Herzinfarktes bei Diabetes mellitus	Seite
a) Angina pectoris als Vorbeschwerde	27
b) Elektrocardiographische Veränderungen	28
8. Die Stoffwechselsituation nach dem Infarktereignis	29
9. Sterbefälle im Verhältnis zu Diabetesdauer und Lebensalter	32
10. Überlebenszeit und Sterbefälle beim primären Herzinfarkt von Diabetikern	33
11. Ursachen der Letalität	34
12. Prognose des Herzinfarktes bei Diabetikern	36
III. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	38

I. METHODIK und LITERATURÜBERSICHT

Grundlage für die Untersuchungen der folgenden Arbeit ist das Krankengut der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg. Im Hinblick auf die Aufgabenstellung wurden die klinischen und anamnestischen Daten ausgewertet. Erfasst wurden alle Patienten, die einen Herzinfarkt bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus erlitten. Die Infarktfeststellung erfolgte durch elektrokardiographische und serologische Untersuchungen, sowie im Todesfall zum großen Teil autoptisch.

In der allgemeinen Statistik dieser Arbeit ausgeklammert und nur in Bezug auf die Geschlechtsverteilung hinzugezogen wurden drei Gruppen diabetischer Infarktpatienten:

1. Patienten, deren Infarkt anamnestisch oder klinisch mehr als 3 Tage zurücklag.
2. Patienten, die unmittelbar nach Klinikaufnahme verstarben und die Diagnose autoptisch gestellt wurde.
3. Patienten, deren Krankengeschichten hinsichtlich anamnestischer und klinischer Angaben für unsere Fragestellung unvollständig waren.

Weiter blieb die verhältnismäßig hohe Zahl von Patienten unberücksichtigt, die nach dem Infarkt hyperglykämische Werte aufwiesen, die jedoch ohne spezifische Therapie zur Norm zurückkehrten.

Alle Patienten ohne Diabetes mellitus werden als stoffwechselgesund bezeichnet.

1. Das Gefäßsystem bei Diabetes mellitus

Die Lebenserwartung der Diabetiker ist seit der Insulinbehandlung und auch seit Einführung der Antibiotica ständig gestiegen. Dabei wurde zunehmend im Laufe der Jahre erkannt, daß der Diabetiker nicht mehr in erster Linie von seiner Kohlehydratstoffwechselstörung als solcher bedroht ist, das heißt, der Tod im Coma diabeticum ist zur Seltenheit geworden. Statt dessen zeigt es sich, daß Gesundheit und Leben des Diabetikers in zunehmendem Maße von vasculären Komplikationen bestimmt wird.

Es handelt sich beim Diabetes mellitus um eine generalisierte Gefäßerkrankung mit degenerativem Charakter, die man in Mikroangiopathia diabetica und diabetische Makroangiopathie vom Typ der Atherosklerose unterteilen könnte. Pathogenetisch scheint es sich um zwei verschiedene Vorgänge zu handeln, die aber auch kombiniert auftreten können (Heinsen).

Bei der Retinopathia diabetica, der Nephropathia diabetica und der Neuropathia diabetica, diesen Gefäßprozessen an terminalen Abschnitten der Strombahn, manifestiert sich ein Vorgang, dessen Zuordnung zur Grundkrankheit, Diabetes mellitus, heute in keiner Weise mehr zweifelhaft ist und dessen Erscheinen unabhängig ist von dem Ausmaß der Stoffwechselstörung. (Bloodworth, Lindner, Randerath und Dietzel, Csapó und Szücs) Dabei sind Mucopolysaccharideinlagerungen und besondere morphologische Zeichen mit histochemischen und histologischen Methoden konstant nachweisbar.

Histochemische Kriterien, neue Färbeverfahren und polarisationstechnische Untersuchungen haben jetzt auch im Bereich der großen Arterien Befunde geliefert, die gewisse Besonderheiten des Gefäßschadens bei Diabetikern aufzeigen. Randerath

und Dietzel wiesen in den sklerotischen Plaques der Aorta bei Diabetikern vermehrt Cholesterinester und Phosphorlipide nach, fanden dagegen beim Stoffwechselgesunden mehr Neutralfette. Dieser Unterschied war bei Arterien vom muskulären Typ nicht nachweisbar. Hier fanden sich in den Plaques der Diabetiker reichlich hochpolymere gerichtete saure Mucopolysaccharide und Mucoproteide, während Lipide und Eiweißkörper eher vermindert schienen. In den "Mucopolysaccharidplaques" erblicken Randerath und Dietzel neben den spezifischen Veränderungen an Auge und Niere das dritte morphologische Kriterium einer generalisierten diabetischen Angiopathie. Weitere angiochemische Untersuchungen haben Anhaltspunkte für eine Andersartigkeit der diabetischen Angiopathie gegenüber der Arteriosklerose bei Stoffwechselgesunden ergeben. Hevelke fand bei den Aorten von Diabetikern und Stoffwechselgesunden zwar keine Unterschiede in Gewicht, Ascherückstand sowie im fettfreien Extraktionsrückstand Phosphor, Schwefel, Kalium, Calcium und Natrium, dagegen einen erhöhten Gesamtfettgehalt mit Vermehrung von Galactosiden, Sulfatiden und von Cholesterin im Trockenrückstand. Im 3. Lebensjahrzehnt fand er Magnesiumwerte, die bei Nichtdiabetikern erst im 6. - 7. Dezennium erreicht werden. Insgesamt scheinen die Aorten der Diabetiker angiochemisch um ein Jahrzehnt älter als die der Stoffwechselgesunden.

2. Arteriosklerose bei Diabetes mellitus

Die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Arteriosklerose schienen so eng zu sein, daß um 1930 einige Autoren den Standpunkt vertraten, die Zuckerkrankheit sei eine Manifestation der degenerativen Gefäßerkrankungen. Diese Ansicht jedoch wurde sehr bald wieder fallengelassen, und heute zählt man die Arteriosklerose - im Gegensatz zur Mikroangiopathia diabetica, die man als Symptom der Grundkrankheit selbst betrachtet - zu den Spätkomplikationen des Diabetes mellitus. (Lundbaek, Lübken, Csapó und Szücs und Zschoch). Scherf und Boyd betrachten die Atherosklerose nicht als Komplikation sondern als Begleiterscheinung des Diabetes. Sektionsstati-

tisch wurde durch Zschoch von 1950 - 59 am Pathologischen Universitätsinstitut Leipzig die Angaben in der Weltliteratur (Aarseth, Boas, Feldman und Feldman, Goldenberg, Goldring, Warren und Lecompte) gesichert, daß die Arteriosklerosehäufigkeit der Diabetiker in allen Altersklassen größer ist als die der Stoffwechselgesunden. In den Altersklassen bis zum 70. Lebensjahr liegen die Zahlen außerhalb des Zufallsbereichs. Nur wenige Autoren konnten dies in ihren Untersuchungen nicht bestätigen (Moschcovitz, Rodriguez-Minon). Nach Rodriguez-Minon wird jedoch ein bereits ausgebildeter Gefäßprozeß durch den Diabetes mellitus in seinem Verlauf beschleunigt. Insgesamt ist zu sagen, daß die Arteriosklerose und die durch sie bedingten Organfolgen beim Diabetiker früher, häufiger und in ausgedehnterem Maße auftreten als beim Stoffwechselgesunden, was auch von Bürger, Joslin, Root, Matz und Wagner angegeben wird. Im Alter von über 40 Jahren sollen 75% der Diabetiker arteriosklerotische Gefäßveränderungen aufweisen (Bürger). Bei den okklusiven Gefäßleiden in den unteren Extremitäten und in den Coronararterien findet sich eine deutliche Alterskorrelation. Jedoch werden Frauen und Männer gleichmäßig betroffen, was gegen die Annahme eines altersbedingten, unspezifischen Gefäßleidens spricht, da dieses bevorzugt die Männer befällt. Nach Angaben von Bell liegt die Sterblichkeit an Gefäßkrankheiten bei den über 50-jährigen mit 54% um 25% höher als bei den Stoffwechselgesunden.

3. Coronarsklerose und Herzinfarkt bei Diabetes mellitus

Coronarsklerose und Herzinfarkt sind bei Diabetikern außerordentlich häufig und stellen in einzelnen Statistiken (Joslin, Lasch und Mattes) die häufigste Todesursache dar. Man kann sagen, daß der Diabetes mellitus geradezu charakterisiert ist durch seine Neigung zu Coronarsklerose und Myocardinfarkt. In großen Sektionsstatistiken haben sich bei Diabetikern über 16% Infarkte und nur 50% schwerste Coronarsklerosen gefunden. Hagen und Scheffler hatten unter 3324 Infarktpatienten 429 Diabetiker 12,9% gefunden. Boyd und Scherf hatten unter ihren Infarktpatienten 10 bis 18% Diabetiker und Bockel berichtet

über 13,6% Zuckerkrankte unter seinen Infarktpatienten. Bei dem mir vorliegenden Krankengut der 2. Medizinischen Klinik Nürnberg waren unter 1553 Infarktpatienten 125 (8,1%) Diabetiker.

Im Gegensatz zu der relativen Seltenheit von Coronarsklerose und Herzinfarkt bei stoffwechselgesunden Frauen vor der Menopause ist die gleichmäßige Geschlechtsverteilung bei Diabetikern von großer praktischer Bedeutung und betont die positive Syntropie von Infarkt und Diabetes mellitus. Die größere Häufigkeit des Myocardinfarktes beim Diabetiker im Gegensatz zum Stoffwechselgesunden wird in der Literatur fast einstimmig beschrieben (Aarseth, Boas, Feldman und Feldman, Goldenberg, Goldring, Marble, Warren und Lecompte, White und Was-kow, Stearus, Rudy und Schlesinger). Klinisch wurde festgestellt, daß die Coronarsklerose bei Diabetikern häufiger, früher und schwerer auftritt als bei Nichtdiabetikern (Lund-baek, Grafe, Hauss, Boyd und Scherf, Uhlenbruck). Otto, Bennek und Degenhard geben auf Grund ihrer Sektionsbefunde an, daß schon bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer schwere und mittelschwere Coronarsklerosen vorkommen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Bei den Frauen erkannten sie eine Beziehung zur Diabetesdauer; je länger die Zuckerkrankheit bestand, desto mehr traten die schweren Verlaufsformen der Coronarsklerose in den Vordergrund. Bei den Männern fand sich diese Beziehung nicht, und selbst nach 15-jähriger Krankheitsdauer wird keine stärkere Coronarsklerose als bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, bzw. frisch manifestiertem Diabetes mellitus angegeben. Ähnliche Ergebnisse bekamen Otto, Bennek und Degenhardt auch in Bezug auf den Myocardinfarkt. Übereinstimmend mit dem Großteil der Literatur berichten sie über eine auffallend hohe Infarktquote schon in den ersten Jahren des Diabetes. Eine gewisse Zunahme der Infarktfrequenz proportional zur Diabetesdauer können sie nur bei Frauen bestätigen. Bei den männlichen Diabetikern soll die Krankheitsdauer keinen Einfluß auf das Infarktgeschehen haben.

4. Pathogenese der diabetischen Gefäßveränderungen

Die Pathogenese der diabetischen Gefäßveränderungen läßt sich nicht auf eine Einzelursache zurückführen und Hauss spricht bezeichnend von einem Ursachengefüge. Sicher spielen verschiedenartige Stoffwechselstörungen, hormonale, genetische und andere Faktoren eine Rolle, deren Einfluß im einzelnen untersucht werden soll.

a) Veränderte Serumlipoid-, Lipoprotein- und Cholesterinwerte.

Schon zu Beginn des Jahrhunderts hat man sich mit dem gemeinsamen Vorkommen von Diabetes mellitus, Hyperlipaemie und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen beschäftigt. Ursache und Bedeutung der beim Zuckerleiden auftretenden Hyperlipaemie sind seitdem Gegenstand heftiger Diskussionen. Einige Autoren meinen, daß der Diabetes mellitus notwendigerweise - unabhängig von der Einstellung und dem Schweregrad - von einem Defekt des Fettstoffwechsels und des Fetttransportes begleitet ist. Gestörte Fettsäuresynthese und vermehrte Fettmobilisation geben so eine Erklärung und eine Deutungsmöglichkeit als einen der Faktoren für die verfrüht und verstärkt einsetzende Arteriosklerose (Adlersberg, Albrink, New und Mitarbeiter, Otto, Schettler). Dagegen wird von anderer Seite berichtet, daß es bei ausreichender Kohlehydratverwertung des Diabetikers zu einer Normalisierung im Fettstoffwechsel kommt. Szücs und Csapó konnten auf Grund ihrer Untersuchungen mitteilen, daß die Gesamtlipoidkonzentration des Blutes vom Diabetes selbst bzw. von dessen Schweregrad, gleichzeitig aber auch von der Behandlungsweise beeinflusst wird. Dabei konnten sie jedoch keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gesamtlipoidwerten bei Diabetikern mit intaktem Gefäßsystem und solchen mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen feststellen. Lippmann sieht eine Abhängigkeit des Lipoidspiegels beim Zuckerkranken von der Dauer der Erkrankung, dem Diabetestyp, dem Kompensationsgrad der Stoffwechsellaage, und sogar eine Abhängigkeit von den diabetischen

Komplikationen hält er für möglich. Vielleicht besteht sogar eine Beziehung zum Schweregrad und zum Ausmaß der diabetischen Angiopathie, wobei die Phosphorlipide, die am frühzeitigsten reagierende Fraktion zu sein scheint. Eine endgültige Stellungnahme über den Zusammenhang des diabetischen Gefäßleidens mit dem Fettstoffwechsel ist jedoch bis heute noch nicht möglich.

Einer manifesten Erkrankung der Coronarien soll nach Gofman in der Regel eine Erhöhung der Lipoproteine im Blut vorausgehen. Die Gefahr für die Entwicklung einer Coronarkrankheit steige mit der Zunahme der Serumlipoproteine, deren Werte bei schweren diabetischen Gefäßveränderungen höher sein sollen als bei der Atherosklerose Stoffwechselgesunder. Eine ursächliche Beteiligung erhöhter Lipoproteinwerte am Gefäßleiden des Diabetikers scheint jedoch nach Ansicht vieler Autoren nicht zu bestehen.

Während bei der nicht diabetischen Arteriosklerose fast überall erhöhte Cholesterinwerte angegeben werden, gehen die Meinungen über die Cholesterinwerte bei diabetischer Arteriosklerose auseinander. Albrink, Laviates und Man konnten keine Beziehung zwischen erhöhten Cholesterinwerten beim Diabetiker und Komplikationen an großen und kleinen Gefäßen feststellen, während Lundbaek und Mellinghoff unter veränderten Gefäßbedingungen einen erhöhten Cholesterinspiegel beschreiben. Schettler betont, daß die Hypercholesterinaemie bei diabetischen Gefäßschäden nicht obligat sei. Nach Bertram bewirkt Insulinmangel eine gesteigerte Cholesterinsynthese, die eine bereits bestehende Arteriosklerose fördern kann. Einigkeit herrscht in der Ansicht, daß der Einlagerung von Cholesterin in die Gefäßwand eine Läsion der Intima vorausgehen muß. Bertram nimmt an, daß primär abartiges Eiweiß in die Intima eindringt und sich die Einlagerung von Cholesterin und Phosphatiden sekundär anschließt. Auch konstitutionelle Minderwertigkeit gewisser Gefäßabschnitte könnte eine Rolle spielen, doch sind mit herkömmlichen Methoden bisher zu wenig zwingende Argumente er-

bracht worden. Die Serumcholesterinwerte der Diabetiker können also - wenn überhaupt - nur sehr begrenzt zur Aussage in diagnostischer und prognostischer Hinsicht herangezogen werden und sie lassen keine Aussage auf den Schweregrad der Gefäßveränderungen zu (Klempien und Voigt, Sautter und Sartori).

b) Störungen des Mucopolysaccharidstoffwechsels

Nach der Ansicht von Bertram und Mellinghoff beginnen die arteriosklerotischen Veränderungen in der Gefäßwand mit einer Alteration der interzellulären Grundsubstanz, die sich in der Hauptsache aus Mucopolysacchariden zusammensetzt. Erst sekundär kommt es zu einer Fetteinlagerung, die von Proliferation, Nekrose, Verkalkung oder Ulceration gefolgt ist. Randerath und Dietzel konnten eine reichliche Ablagerung von Mucopolysacchariden in den Gefäßwänden bei diabetischer Angiopathie nachweisen. Als wesentlichen Faktor für die Pathogenese der spezifisch diabetischen Gefäßveränderungen und der Mucopolysaccharidplaques, die sie als drittes morphologisches Kriterium einer generalisierten diabetischen Angiopathie einstufen, betrachten sie eine durch Stoffwechseldefekt bedingte Übersättigung des Interstitiums mit Glucose und Glucosamin, die als Bausteine der pathologisch abgelagerten Polymerisationsprodukte zu bezeichnen sind. Jakobs und Frank wiesen bei Patienten mit diabetischen Gefäßveränderungen eine Vermehrung der Mucopolysaccharide im Blut nach, die in Beziehung zur Blutzuckerlage und zur Güte der Diabeteseinstellung stehen soll. Nach Mohnike und anderen besteht eine positive Korrelation zwischen der Vermehrung der eiweißgebundenen Zucker zur Schwere und Progredienz der spezifischen diabetischen Angiopathie.

c) Veränderungen des Proteinogramms

Die Dysproteinaemie des Diabetikers ist seit langer Zeit bekannt. Schon 1944 beschrieb Levis eine starke Verminderung der Albumine bei diabetischer Retinopathie, die sich aber auf

eiweißreiche Kost zurückbildete. Neben der Hypalbuminaemie fanden die Mehrzahl der Autoren bei vasculären Komplikationen eine deutliche Vermehrung der alpha - 2 - Globuline, die für die Gefäßveränderungen geradezu charakteristisch seien (Schertenleib und Tuller, Green und Mitarbeiter, Ralli und Mitarbeiter, Bogdanowicz, Kutscher, Scheurlen, Beckmann). Diese Verschiebung des Elektroserogramms soll umso ausgeprägter sein, je weiter die diabetischen Gefäßveränderungen fortgeschritten sind und ihren höchsten Grad bei der diabetischen Glomerulosklerose erreichen (Lermann und Mitarbeiter, Bogdanowicz). Mohnike sieht eine enge Beziehung zwischen dem Schweregrad der Angiopathie, besonders beim Vorliegen einer Proteinurie, und dem Anstieg der alpha- und beta- Globuline, parallel dazu sei die Hypalbuminaemie ausgebildet. Eine Gamma-Globulinvermehrung als Ausdruck einer möglichen Leberzellschädigung betonen Wuhrmann und Wunderly, wohingegen Riva wiederum reine Konstellationstypen des nephrotischen Syndroms beim Kimmelstiel-Wilson-Syndrom vermißt und hier mehr alpha-2- gamma Globulinvermehrungen (Typ III seiner Einteilung) nachweisen konnte. Relativ selten wird eine Abhängigkeit der D sprateinaemie von der Stoffwechsellage beschrieben, doch beobachteten manche Autoren eine Normalisierung der Dysproteinaemie nach völliger Stoffwechselrekompensation (Scheurlen, Kink und Wiedenbauer, Kaeding). Die Bewertung des Elektroserogramms bei diabetischer Angiopathie sollte nur bei völlig kompensiertem Stoffwechsel und nach Ausschluß von Lebererkrankungen sowie interkurrenten Infekten, unter Berücksichtigung des Alters, für die Beurteilung einer Angiopathia diabetica herangezogen werden.

d) Endokrine Einflüsse

Weitgehend unabhängig von dem Grad der diabetischen Stoffwechselstörung treten die Veränderungen an den Gefäßen auf, so daß die Größe der Insulinproduktion keine ausschlaggebende Rolle zu spielen scheint (Bertram). Für einen pathogenetischen Einfluß des Fremdinsulins ist noch kein Beweis erbracht worden, obwohl von Bürger, Dietzel und Lasch für das

Insulin und verschiedenartige Begleitstoffe Gefäß- und Blutdruckwirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Eine Verbindung zwischen dem Gefäßleiden und anderen Hormonsystemen liegt also nahe. Dabei können hormonale Einflüsse die Ausbildung des diabetischen Gefäßleidens begünstigen oder hemmen. Das gehäufte und progrediente Auftreten diabetischer Gefäßkomplikationen unter bestimmten endokrinen Bedingungen stellt die diabetogen - metabolische Funktion des Interrenalsystems in den Kreis der angiogenen Betrachtungen des diabetischen Stoffwechsels (Bähner). Die von Becker und Davies beschriebene, klinisch sichtbare Angiopathieresistenz bei Adrenalunterfunktion, und die hemmende Auswirkung auf den Gefäßprozess durch Adrenalektomie (Mohnike, Becker, Davies), läßt eine Beziehung zwischen Glucocorticoidproduktion und Gefäßschaden möglich erscheinen, doch ist sie noch nicht beweisend für eine allgemeine pathogenetische Bedeutung einer im wesentlichen noch hypothetischen Überfunktion der Nebennierenrinde (Mohnike, Rifkin und Leiter). Die Besserung diabetischer Angiopathien bei genereller Hypophysenunterfunktion unterstreicht die angiogene Bedeutung des Interrenalsystems (Poulsen, Feldman, Williams). Die therapeutischen Erfolge bei Hypophysektomien werden noch sehr unterschiedlich beurteilt (Luft, Gordon, Kinsell), und eine endgültige Aussage läßt sich noch nicht machen (Mohnike, Lundbaek). Die Hypothyreose begünstigt den diabetischen Gefäßschaden vom arteriosklerotischen Typ, während Hyperthyreose, Akromegalie (Mohnike, Graef, Mc Cullagh) und Morbus Addison (Graef, Brenner) relativ komplikationsresistent sind. Auch beim diabetischen Cushingssyndrom soll oftmals eine ausgeprägte Angiopathie fehlen (Graef, Mc Cullagh), doch beschreibt Bähner einen Fall von besonders schwerer, kurzfristiger Angiopathieform. Andere endokrine Fehlsteuerungen des Organismus wie Fettsucht (Adlersberg) und Hypogonadismus (Mohnike), sowie endokrine Belastungen während der Gravidität (Mohnike) und der Pubertäts- und Praepubertätsperiode des juvenilen Diabetes (White und Waskow, Janert, Mohnike und Georgi) erhöhen die Angiopathiefrequenz. Schwangerschaft kann offenbar zu teilweise reversiblen Gefäßschäden führen (Dietzel). Offen-

bar begünstigt durch den Wegfall der Sexualhormone, steigt die Infarktfrequenz der Frauen nach der Menopause erheblich an (Bertram). Zusammenfassend wäre zu sagen, daß ein Teil des Ursachegefüges, das die Gefäßsituation des Diabetikers bestimmt, mit Sicherheit im Bereich des endokrinen Systems liegt.

e) Blutdruckdynamik und Hypertonus

Bei 36 stationär behandelten Diabetikern kontrollierte Popow im Verlaufe eines ganzen Tages den Blutdruck, und stellte bei 24 Patienten bedeutende spontane Schwankungen fest. Für den systolischen Druck differierten die Werte um 25 - 30 mm Hg, während der diastolische Wert geringere Schwankungen aufwies. Bei 13 Diabetikern schwankte der systolische Blutdruck tagsüber um 100 mm Hg und darunter, was Popow zu der Annahme brachte, daß Hypotonie bei Diabetikern häufiger ist als bei einmaligen Messungen festgestellt wurde. Die bedeutenden Schwankungen des Blutdruckes beanspruchen das arterielle System sehr stark und die Entwicklung eines atheromatösen Prozesses kann begünstigt werden.

Über die Wechselbeziehung zwischen Hochdruck und Arteriosklerose bei Stoffwechselgesunden besteht heute wohl kein Zweifel mehr, doch in wie weit der Hypertonus eine pathogenetische Rolle bei der Entwicklung der diabetischen Gefäßveränderungen im Sinne der Arteriosklerose spielt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Nach Untersuchungen von Herzstein und Weinroth, sowie Heteny, entsteht die diabetische Arteriosklerose nicht auf dem Boden einer Hypertonie. Bertram gibt an, daß die Entstehung diabetischer Gefäßschäden beim Bestehen eines Hypertonus dreimal so häufig sei wie bei normalem Blutdruck. Bertram, Hitzenberger, Joslin, Falta und Kuntze berichten, daß im Blutdruck kein Unterschied bestehe zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden unter 40 Jahren. Erst ab diesem Alter zunehmend tritt der Unterschied in Erscheinung (Falta, Wichmann, Brüll und Decharneveaux). Bei ihren Zuckerkranken konnten Greif und Moro keine positive

Korrelation von Diabetesdauer und Blutdrucksteigerung erkennen. Sie meinen daher, daß die diabetische Hochdruckkrankheit unabhängig von der Stoffwechselstörung bestehe und durch sie nicht maßgeblich gefördert wird. Deshalb stellen sie der durch die Stoffwechselstörung ausgelösten oder geförderten degenerativen Gefäßveränderungen die von der Stoffwechselstörung unabhängige diabetische Hochdruckkrankheit gegenüber.

Die Bedeutung der Hochdruckkrankheit für die Gesamtprognose der Zuckerkrankheit ist nicht zu unterschätzen: "All the vascular complications multiply in the diabetics with hypertension" (Joslin).

f) Diabetesdauer und Stoffwechsellaage

Von allen Faktoren, die einen Einfluß auf das Gefäßleiden des Diabetikers haben können, wird in der Literatur der Dauer der Erkrankung das größte Gewicht beigemessen (Bert-ram, Heinsen, Kuntze, Lundbaek, Jacobs, Bell). Nach 5-jähriger Erkrankung haben 80% der Diabetiker arteriosklerotische Gefäßveränderungen. Aber auch diese Ansicht fand Gegenstimmen. So fanden Thaddea und Stiegert keine Parallelität zwischen Dauer der diabetischen Erkrankung und der Intensität arteriosklerotischer Erscheinungen, womit auch die histologischen Untersuchungen von Lefkovitz übereinstimmen, der in den Kranzgefäßen von Diabetikern und Nichtdiabetikern zwischen 40 und 60 Jahren keine auffallenden Unterschiede nachweisen konnte. Otto, Bennek und Degenhardt erkennen eine Beziehung zwischen Diabetesdauer und Ausmaß der Arteriosklerose nur bei den weiblichen Diabetikern. Besonders ungünstig für das Gefäßsystem scheint die Manifestierung des Diabetes in jugendlichem Alter zu sein. So stellten White und Wascow bei Jugendlichen, die 20 Jahre zuckerkrank waren, in 93% arteriosklerotische Gefäßveränderungen fest.

Stoffwechseleinflüsse verschiedener Art können auf die Progredienz eines Gefäßschadens einwirken. So durch die mit der Stoffwechseldekompensation und Acidose zusammenfallenden erheblichen Schwankungen der Neutralfett- und Fettsäurewerte

(Otto). Eine schlechte Stoffwechselführung hat statistisch nachweisbare ungünstige Einwirkung auf das Gefäßverhalten (Mohnike). Ob die funktionelle Belastung der Endstrombahn durch die vasoaktiven Einflüsse schwankender Stoffwechsel-lagen (Adrenalin) hierbei eine Rolle spielt, kann zunächst nur vermutet werden (Ditzel).

g) Vorhergehende oder interkurrierende Krankheiten

Bekannt ist, daß Infektionen zur Manifestation des Diabetes mellitus führen können, aber auch auf die Entwicklung des diabetischen Gefäßleidens scheinen sie nicht ohne Einfluß zu bleiben. Mulholland und Mellinghoff messen den chronischen Infektionen für die Entwicklung der diabetischen Gefäßkrankheit hohe Bedeutung bei. Syllaba konnte in einer Zusammenstellung von Diabetikern mit Kimmelstiel-Wilson-Syndrom häufig entzündliche Erkrankungen der Harnwege beobachten. In 23% der Fälle fand er in der Vorgeschichte eine chronische Pyelonephritis, in 2,5% eine akute Cystopyelitis vor. Unter seinem Sektionsgut kam die chronische Pyelonephritis sogar in 30 - 40% vor. Der Einfluß der Leberschäden (alle Formen von Dystrophien, Cirrhosen und Entzündungen) auf die Gefäße des Diabetikers ist noch nicht restlos geklärt, doch vermutet Zschoch eine negative Syntropie zwischen Leberschaden und Arteriosklerose des Diabetikers auf Grund seiner Untersuchungen. Auch Mohnike beschreibt, daß sich bei gestörter Leberfunktion keine Angiopathie entwickeln könne.

h) Erbfaktoren, konstitutionelle und alimentäre Gesichtspunkte

Für die Annahme eines genetisch bedingten Defektes der Gefäßstruktur, auf dem sich die degenerativen Veränderungen entwickeln sollen, sind bisher zu wenig zwingende Argumente erbracht worden (Steinberg). Manche Autoren berichten auf Grund ihrer Beobachtungen über eine möglicherweise vererbte Anlage bei bestimmten Infarktpatienten, die sich in der

vasculären Störung, aber nicht unbedingt in der verminderten Kohlehydrattoleranz äußern müsse. Diabetische Gefäßveränderungen werden auch vor der Stoffwechselstörung und bei nicht diabetischen Blutsverwandten von Zuckerkranken nachgewiesen (Bloodworth, Ditzel).

Auch die Konstitution des Zuckerkranken scheint bei der Entstehung von Gefäßschäden eine Rolle zu spielen (Mellinghoff). So haben Otto, Bennek und Degenhardt bei den adipösen Patienten, besonders beim weiblichen Geschlecht, vermehrt Gefäßveränderungen gefunden. Bei den Männern lag neben dem indifferenten Typ auch ein Überwiegen der Unteretzten, dicken Patienten vor und das verhältnismäßig unabhängig von der Diabetesdauer.

Auch die Ernährung des Zuckerkranken soll auf den Zustand des Gefäßsystems großen Einfluß haben. So berichtet Schettler über schwere atheromatöse Sklerosen bei fettreich Ernährten. Auch Bertram weist auf eine möglichst fettarme Ernährung der Diabetiker hin. Von Marx wurde beobachtet, daß die Art des Nahrungsfettes von Bedeutung sei. Die gesättigten Fette sollen den Blutcholesterinspiegel erhöhen, während die ungesättigten den Cholesterinspiegel umso wirksamer herabdrücken sollen, je ungesättigter sie sind. Über den therapeutischen und prophylaktischen Wert von Präparaten, die hochungesättigte Fettsäuren enthalten, ist zur Zeit jedoch noch kein endgültiges Urteil abzugeben. Unbedingt sollte die Ernährung so abgestuft sein, daß Übergewicht abgebaut werden kann. Diejenigen Diabetiker, die eine optimale Stoffwechselführung auf Grund von Joslin betonten Haupttherapeutica, Diät, Bewegung und Insulin einrichten, haben eine große Chance auch bei langer Diabetesdauer von vasculären Störungen verschont zu bleiben.

5. Möglichkeiten der Vorbeugung und der Behandlung diabetischer Gefäßschäden

Bis heute hat die Behandlung der diabetischen Gefäßschäden noch keine absoluten Erfolge und viele neue Möglichkeiten stecken noch in der Entwicklung. So muß heute ganz besonders große Sorgfalt entwickelt werden, um die Gefäßkomplikationen der Diabetiker zu verhindern oder deren Beginn doch möglichst lang hinauszuschieben. Die beste Prophylaxe der diabetischen Angiopathie wäre die Diabetes-Prophylaxe.

Bei bekannter Belastung sollte daher der Ausbruch des Diabetes mellitus durch diätetische Maßnahmen und durch Verhütung von Infektionen, deren schädlicher Einfluß auf die diabetische Angiopathie wahrscheinlich auf der Stimulation der Nebennierenrinde beruht, und anderen manifestationsfördernden Einflüssen aufgeschoben werden. Ein kontrollierter Abbau von Übergewicht ist unbedingt angezeigt, wenn keine schädlichen Einflüsse auf den Kreislauf zu erwarten sind. Bei manifestem Diabetes muß sich der Patient befleißigen, seinen Diätplan möglichst exakt einzuhalten. Die Ernährung sollte nicht fettreich, aber mit genügender Menge Eiweiß und Kohlehydraten aufgebaut werden. Das Ziel ist die Aufrechterhaltung normaler Fettsäure- und Triglyceridwerte. Dabei ist der therapeutische Effekt von Präparaten mit hochungesättigten Fettsäuren noch nicht endgültig zu beurteilen. Entscheidend für das Hinausschieben von Kreislaufschäden ist die sorgfältige Stoffwechselführung mit Vermeidung von Entgleisungen, sowohl Acidose als auch Hypoglycaemie. Starke Schwankungen der Lipoidwerte einerseits und Herabsetzung der Capillarresistenz andererseits müssen verhindert werden, weil man hierin wohl Noxen sehen darf, die bei häufiger Summation irreversible Gefäßschäden begünstigen (Harders). Diät, Bewegung und Insulin - die von Joslin betonten Haupttherapeutica - zu einer sinnvollen Stoffwechselführung eingesetzt, ermöglichen es den Diabetikern auch bei langer Krankheitsdauer, unter Umständen über 25 Jahre von vasculären Störungen mit Krankheitswert frei zu bleiben.

Die Behandlung des eingetretenen diabetischen Gefäßschadens ist noch sehr problematisch und die erzielten Erfolge sind noch nicht eindeutig und werden zum großen Teil auch nur unter bestimmten Indikationen erprobt. Die Behandlung besteht in der Hemmung der Nebennierenrindenfunktion bzw. des Hypophysenvorderlappens, eventuell durch chirurgische Ausschaltung dieser Drüsen. Daneben steht noch die Behandlung nach den gleichen Grundsätzen wie bei nicht diabetischen Gefäßschäden (Bürger).

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Geschlechtsverteilung

Von 1947 - 1965 wurden an der II. Medizinischen Klinik Nürnberg 1553 Infarkte stationär behandelt, unter denen sich 125 Patienten mit Diabetes mellitus befanden.

Unter den nicht diabetischen Patienten waren 1170 Männer und 249 Frauen; also ein Übergewicht der Männer im Verhältnis von 4,7:1. Bei den diabetischen Patienten fand sich ein deutlich höherer Anteil von Frauen. Hier betrug das Verhältnis bei 86 Männern und 39 Frauen nur noch 2,2:1.

	Männer	Frauen	Männer : Frauen
Nichtdiabetiker	1170	249	4,7 : 1
Diabetiker	86	39	2,2 : 1

Tabelle 1: Infarktbeteiligung weiblicher und männlicher Diabetiker im Vergleich zu Stoffwechselgesunden.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß die Frauen unter den diabetischen Infarktpatienten weit häufiger vertreten sind als unter den Stoffwechselgesunden. In der Literatur wird sogar vielfach der Standpunkt vertreten, daß genau so viele diabetische Frauen einen Herzinfarkt erleiden wie Männer (Kuntze, Lasch und Matthes). Während Boyd und Scherf betonen, daß diabetische Frauen weit häufiger einen Herzinfarkt erleiden als Stoffwechselgesunde, konnten Partamian und Bradley am Joslin Clinic Service des New England Deaconess Hospitals im Zeitraum von 5 Jahren sogar ein Übergewicht der Frauen im Verhältnis 144 : 114 beobachten.

Besonders auffällig ist die hohe Beteiligung von Frauen vor der Menopause, was bei Stoffwechselgesunden eine Seltenheit ist.

2. Altersverteilung bei Infarkteintritt

Bei unseren männlichen Infarktpatienten stellte sich im Alter eine breite Streuung heraus. Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. Bevorzugt traten die Infarkte zwischen dem 54. und dem 70. Lebensjahr ein; in dieser Altersspanne fielen 80% der Infarkte, wobei der Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von 61 Jahren liegt.

Die weiblichen Patienten waren 53 bis 75 Jahre alt und eine Häufung der Erkrankungen war zwischen dem 66. und dem 73. Lebensjahr festzustellen. Das Punktum maximum lag hier im 72. Lebensjahr.

Männer		Frauen
	unter 40 J.	
	40 bis 49 J.	
	50 bis 59 J.	
	60 bis 69 J.	
	70 bis 79 J.	

Tabelle 2: Häufigkeit des Infarktes in verschiedenen Dezennien.

Folgendes Schaubild soll die Infarkthäufigkeit der Diabetiker, nach Geschlechtern getrennt, verdeutlichen:

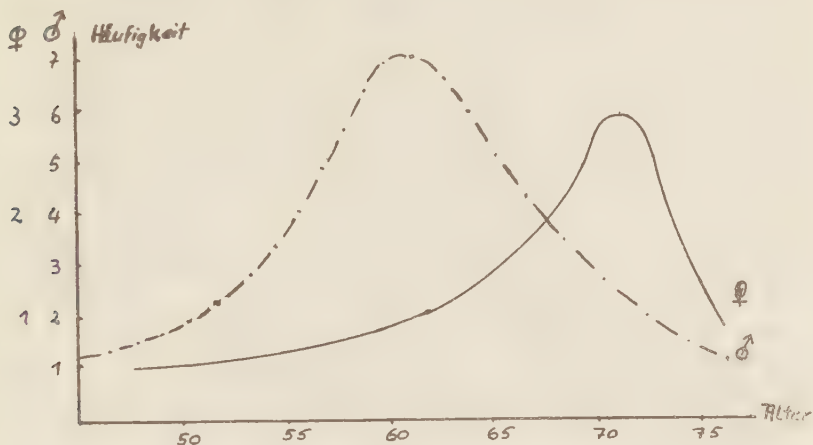


Abb.: 1

Infarkthäufigkeit in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei unseren Patienten der Infarkt etwa altersgerecht auftrat, was sich in erster Linie wohl auf die durchschnittlich recht späte Diabetesmanifestation zurückführen läßt. Nicht sicher zu entscheiden ist, ob der deutliche Abfall der Kurven - bei den Männern nach dem 62. Lebensjahr, bei den Frauen nach dem 71. Lebensjahr - auf einer absoluten Abnahme der Erkrankungen beruht, oder durch die Absterbequote bedingt ist.

Partamian und Bradley fanden bei ihren Patienten für die Männer das gleiche Durchschnittsalter von 61 Jahren, doch waren ihre weiblichen Patienten im Durchschnitt 5 Jahre jünger als unsere diabetischen Frauen. Auch Goldeck und Bruns können auf Grund ihrer Untersuchungen diese Altersangaben bestätigen.

3. Infarktbeteiligung einiger Berufsgruppen

Untersuchen wir nun die Infarktbeteiligung diabetischer Patienten aus den einzelnen Berufsgruppen, getrennt nach Männern und Frauen, so ergibt sich bei beiden eine dominierende Gruppe. Die meisten männlichen Patienten kamen mit 29 (43%) aus der Gruppe der Beamten und Angestellten, eben den Berufen, die körperlich am wenigsten eine Er-tüchtigung bringen oder voraussetzen. 19 (28,6%) Patienten waren Rentner, von denen die Hälfte schon vor Erreichung des 65. Lebensjahres ins Rentenalter versetzt werden mußte. In dieser Gruppe hatten über 50% handwerkliche Berufe ausgeübt. Arbeiter und Handwerker waren 11 (16,4%) unter unseren Kranken, während aus der Gruppe der Selbstständigen mit 8 (12%) die geringste Zahl kam.

Um die Bedeutung der beruflichen Tätigkeit bei der Entstehung des Infarktes bei Diabetikern hervorzuheben, soll die Berufsverteilung der männlichen Bevölkerung der Stadt Nürnberg (aus den Unterlagen der Volkszählung 1961) der Beteiligung der verschiedenen Berufsgruppen am Infarktgeschehen diabetischer Patienten gegenübergestellt werden. Für die weibliche Bevölkerung ließ sich die Berufsverteilung nicht eindeutig erheben.

	Berufsverteilung	Infarktpatienten
Beamte und Angestellte	31,9%	43,0%
Arbeiter	41,7%	16,4%
Selbständige	10,0%	12,0%
Rentner	16,4%	28,6%

Tabelle 3: Berufsverteilung der männlichen Bevölkerung der Stadt Nürnberg und die Beteiligung der verschiedenen Berufsgruppen am Infarktgeschehen diabetischer Patienten.

Unter den weiblichen Patienten mit Diabetes mellitus, die einen Herzinfarkt erlitten, waren die Hausfrauen mit 60% am häufigsten zu finden. 20% waren berentet, weiter waren 13,4% der Patientinnen in handwerklichen Berufen und 7% waren Angestellte oder im Beamtenverhältnis tätig.

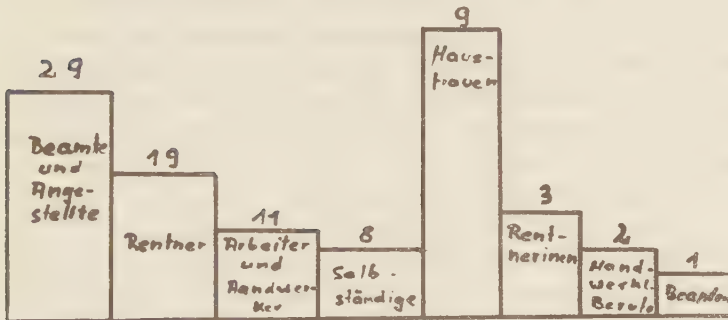


Abb. 2

Häufigkeit der Infarkte in verschiedenen Berufsgruppen

4. Jahreszeit und Witterungseinflüsse

Die Frage, ob Infarkte eine gewisse Jahreszeit mit bestimmten klimatischen Verhältnissen bevorzugen, läßt sich an Hand unserer Unterlagen nicht sicher beantworten, da die gefundenen Werte im Bereich der Zufallsstreuung liegen. Ein größerer Prozentsatz (34%) ließ sich in das Frühjahr lokalisieren, während die übrigen Jahreszeiten eine etwa gleich große Infarktfrequenz aufwiesen. (Sommer 22%, Herbst 24%, Winter 20%)

Brezowsky konnte eine überzufällige Vermehrung der Infarkte bei der Zufuhr fremder Luftkörper und der damit verbundenen Störung der 24-stündigen meteorologischen Periodik nachweisen, wobei das Maximum in Frühjahr und Winter fiel. Die Biotropie des Föhns erwies sich als gering, während Nebellagen eine Belastung darstellen sollen. Hitze- Schwüle-

lagen erwiesen sich nur bei ihrem Einsatz, dem Beginn einer Periode, als biotrop, während ihr negativer Einfluß mit der längeren Dauer verschwindet. Ströder konnte berichten, daß ein Maximum von Infarktfällen bei Aufgleit- und Turbulenzvorgängen bestehe, wobei über 50% innerhalb der ersten Hälfte einer Wetterstörung vorkommen sollen. Auch die Prothrombinwerte sollen durch Wettereinflüsse modifiziert werden, was eine erhöhte Thrombose- und Emboliebereitschaft zur Folge hat. Beleke berichtet auf Grund seiner Untersuchungen, daß sich 85% der Infarkte auf der Vorderseite von Tiefdruckgebieten ereignen, während 85% der Angina-pectoris-Anfälle in die Frontalzonen und die Rückseite eines Tiefes fallen.

5. Faktoren, die das Auftreten des Herzinfarktes beeinflussen

a) Heredofamiliäre Belastung

Als begünstigender Faktor der diabetischen Gefäßschäden muß auch die Heredofamiliarität betrachtet werden. Neben einer Reihe von anderen ursächlichen Faktoren spielt die angeborene Minderwertigkeit zweier Organsysteme, Inselzell- und Herz- Kreislaufsystem, eine entscheidend negative Rolle (Kaeding, v. Noorden). Kaeding unterscheidet zwischen der einfachen und der erweiterten Heredofamiliarität. Während schon bei der einfachen Heredofamiliarität Coronarsklerose und Hypertonie häufiger auftraten, so waren diese Komplikationen bei der erweiterten sogar signifikant häufiger.

Aus den anamnestischen Erhebungen ergab sich, daß bei 29% unserer Patienten eine familiäre Disposition bekannt war, 15% waren mit Diabetes mellitus, 12% mit Herzkrankheiten erblich belastet. Nur bei 3% der Patienten bestand eine Doppelbelastung von seiten des Herzens und der Stoffwechselerkrankung. Häufiger tritt die familiäre Disposition bei den Frauen auf, von denen 47% im Gegensatz zu nur 25% der

Männer erblich belastet waren. Ein Unterschied hinsichtlich des Lebensalters, in dem der Diabetes mellitus erkannt wurde, war bei unseren Patienten zwischen erblich belasteten und anderen nicht zu erkennen. Dagegen konnten wir eine Beziehung zwischen familiärer Belastung und der Prognose des akuten Infarktereignisses sehen. In den ersten 2 Monaten nach dem Infarkt verstarben 50% der Patienten, die durch Diabetes und Herzerkrankungen erblich belastet waren und 42% der rein diabetisch belasteten Kranken. Bei den Patienten ohne bekannte familiäre Disposition erlagen nur 22% dem akuten Ereignis.

Zusammenfassend kann daraus gefolgert werden, daß besonders die Patienten, bei denen eine heredofamiliäre Disposition in dieser Richtung besteht, sich durch eine exakte Stoffwechselführung und wohldosierte sportliche Bewegung, im Sinne von Joslin und Bürger, befleißigen müssen, die Entstehung der Gefäßkomplikationen zu vermeiden oder doch möglichst lange hinauszuschieben.

b) Dauer des Diabetes bis zum Infarktereignis

Nahezu einstimmig wird in der Literatur die negative Bedeutung der Diabetesdauer für den Zustand des arteriellen Gefäßsystemes und hier besonders der Coronarien beschrieben. Wie verhält sich dies im Hinblick auf den Herzinfarkt?

Bei 34 (41,5%) Patienten - 32 Männern und 2 Frauen - war vor der stationären Behandlung des Infarktes keine diabetische Stoffwechselstörung bekannt, so daß sich hier nur sehr schwer entscheiden läßt, ob oder in wie weit der Infarkt zur Manifestation des Diabetes mellitus beigetragen hat und wie lange die Erkrankung unter Umständen schon vorher latent bestanden hat. In diesen Fällen läßt sich über eine Beziehung zwischen Diabetesdauer und dem Infarktereignis kaum etwas aussagen, doch kann man es auch als eine Bestätigung dafür sehen, daß der Infarkt häufig zur Manifestation eines Diabetes mellitus führt. Auch von anderen

Seiten wird diese Tatsache beschrieben und manche Autoren sehen in dem Infarkt auch dann noch das auslösende Moment, wenn der Diabetes erst Monate später manifest wird.

Bei unseren übrigen Patienten war die Zuckerkrankheit längere Zeit bekannt; die Angaben lagen zwischen 3 Monaten und 24 Jahren. Im Durchschnitt ergab sich eine Diabetesdauer von 6 1/2 Jahren vor dem Infarkt, wobei sich jedoch ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte. So waren die Männer vorher durchschnittlich 7 Jahre zuckerkrank, während bei den weiblichen Patienten der Infarkt schon nach 4-jähriger Dauer des Diabetes mellitus eintrat. Der Grund für diesen Unterschied liegt wohl in dem durchschnittlich höheren Alter unserer weiblichen Patienten.

<u>Männer</u>		<u>Frauen</u>
32	neu entdeckt	2
6	bis 1 Jahr	4
14	bis 5 Jahre	7
7	bis 10 Jahre	1
8	über 10 Jahre	1

Tabelle 4: Infarkthäufigkeit und Diabetesdauer

Neben der erstaunlich hohen Zahl von neu entdeckten Diabetikern unter den Infarktpatienten lassen diese Zahlen erkennen, daß die Zuckerkranken mit zunehmender Dauer ihrer Erkrankung mehr und mehr vom Infarkt gefährdet werden, und daß dieser schon nach relativ wenigen Jahren auftreten kann, wenn der Patient im ohnehin Infarkt gefährdeten Alter steht.

Unter den Frauen zwischen 50 und 59 Jahren hatten wir nur 2 Patientinnen, die beide weniger als 8 Wochen zuckerkrank waren; so wird das einheitliche Bild der Tabelle etwas gestört, doch kann man aus diesen Zahlen ersehen, daß mit zunehmendem Alter der spezifische Einfluß des Diabetes mellitus bis zum Infarkt immer kürzer wird.

<u>Männer</u>		<u>Frauen</u>
10,3 J.	50 bis 59 J.	
5,5 J.	60 bis 69 J.	4,7 J.
3,5 J.	70 bis 79 J.	3,7 J.

Tabelle 5: Durchschnittliche Diabetesdauer bis zum Infarkteintritt im Vergleich zum Lebensalter.

6. Hypertonus und Adipositas

Aus der Anamnese der diabetischen Infarktpatienten oder aus Krankengeschichten zeigte sich, daß bei 40% der Patienten vorher ein Hypertonus bekannt war. Die Frauen hatten zu 60% einen Hochdruck, während bei den Männern nur 25 von 67, also 37% darunter litten. Die infarkt-kranken Frauen haben also weit häufiger einen Hypertonus als die Männer.

	Gesamt	Männer	Frauen	bis 50J.	50-59J.	60-70J.	übb.70J.
Normotoniker	49	42	7	1	17	21	10
Hypertoniker	33	25	8	3	5	19	6

Tabelle 6: Blutdruckwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß der Häufigkeitsgipfel der Hypertoniker in das 7. Dezennium fällt, in das gleiche Lebensjahrzehnt also, in dem auch der Herzinfarkt bevorzugt auftritt.

Auch Bertram konnte bei Diabetikern einen mit dem Alter steigenden Blutdruck beobachten, besonders deutlich nach dem 60. Lebensjahr. Allgemein wird in der Literatur eine erhöhte Infarktmorbidität bei Hypertonikern beschrieben, wobei die Häufigkeitszahlen allerdings breit gestreut sind. So konnten Tomek und Zvianer bei über der Hälfte ihrer Infarktpatienten eine Hypertonie nachweisen. Inwieweit der Hypertonus beim diabetischen Infarkt pathogenetisch wirksam wird, läßt sich nicht endgültig beurteilen, doch darf angenommen werden, daß er begünstigend auf die Infarktentstehung einwirkt, wogegen auch nicht die hohe Anzahl von Normotonikern unter den Infarktpatienten spricht.

Ebenso wie beim Hypertonus kann auch bei steigendem Übergewicht der Zuckerkranken eine erhöhte Infarktmorbidität beobachtet werden. Unter unseren Patienten waren 36 (44%) ausgesprochen adipös, darunter 43% der Männer und 53% der Frauen. Hier waren die Frauen häufiger betroffen, was auch aus anderen entsprechenden Veröffentlichungen hervorgeht.

	Gesamt	adipös	davon hyperton	normal gewichtig	davon hyperton	unter gewichtig	davon hyperton
Männer	67	28	14	27	9	12	4
Frauen	15	8	5	5	2	2	1

Tabelle 7: Körpergewicht der diabetischen Infarktpatienten

Bei 52% der übergewichtigen Patienten bestand gleichzeitig ein Hochdruck, so daß durchaus auf eine Beziehung zwischen Hypertonus und Adipositas einerseits, sowie Herzinfarkt andererseits geschlossen werden kann.

7. Besonderheiten des Herzinfarktes bei Diabetes mellitus

a) Angina pectoris als Vorbeschwerde

Zur Beurteilung pectanginöser Beschwerden ist der Arzt auf die meist sehr subjektiven Angaben der Patienten angewiesen, wodurch sich aus der Literatur kein einheitliches Bild über die Häufigkeit dieser Beschwerden ermitteln läßt. Jedoch wird von den meisten Autoren betont, daß pectanginöse Beschwerden keinen Einfluß auf die Prognose des Infarktes haben (Katz und Mitarbeiter, Levine und Mitarbeiter). Während bei Stoffwechselgesunden der Herzinfarkt in fast allen Fällen mit ganz akuten Krankheitserscheinungen, mit Erbrechen, Atemnot, Vernichtungsschmerz und Todesangst einsetzt, findet man bei zuckerkranken Patienten nicht selten Infarkte, die stumm oder zumindest doch ausgesprochen symptomarm verlaufen (Hagen, Hagen und Scheffler). Daraus darf aber nicht, das muß betont werden, auf die Schwere und das Ausmaß des Infarktes rückgeschlossen werden. So hatte einer unserer Patienten, der einen ausgesprochen symptomarmen Infarkt erlitt, einen ausgedehnten Vorderwand - Spitzeninfarkt, den er nur 7 Tage überleben konnte. Besonders bei Diabetikern, die im Coma zur Aufnahme kommen, sollte stets eine EKG- Untersuchung veranlasst werden, um einen Herzinfarkt auszuschließen. Auch Infarktpatienten in praecomatösem Zustand haben oft keinerlei Herzbeschwerden, und häufig gehen die Symptome in denen der Stoffwechselentgleisung unter. Dabei ist die Symptomlosigkeit eines Infarktes durchaus kein Kriterium für eine bessere Prognose als bei massiven Krankheitsbeschwerden. Hochrein, der einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und stummen Herzinfarkten vermutet, berichtet über eine Reihe stummer Infarkte mit ausgeprägtem Kreislaufkollaps. Auch in der Acidose kann man eine mögliche Ursache der stummen Infarkte sehen.

Von unseren Patienten erlitten 10% einen vollkommen stummen Infarkt, dabei kamen 4 in praecomatösem und 1 Diabetiker in comatösem, moribundem Zustand zur Aufnahme. 14% der Patienten

ten hatten schon seit mehr als 1 Jahr anfallsweise pect-
anginöse Beschwerden, die sich aber dann vor Infarktein-
tritt sehr stark gesteigert hatten. Der größere Teil klag-
te zum ersten Mal unmittelbar oder nur wenige Tage vor
dem Infarkt über die typischen pectanginösen Schmerzen,
die früher nie aufgetreten waren. Die stummen und symp-
tomarmen Infarkte betrafen Männer und Frauen in gleichem
Maße und auch in der Angabe der aufgetretenen pectanginösen
Beschwerden war kein grundlegender Unterschied zwischen
den Geschlechtern zu bemerken.

b) Elektrokardiographische Veränderungen

In mehreren Untersuchungsreihen konnten Kaeding und Hafemeier
bei etwa der Hälfte ihrer Zuckerkranken abartige Herzstrom-
kurven beobachten, wobei ebenso wie bei den Stoffwechsel-
gesunden der Anteil normaler Herzstromkurven bei den Dia-
betikern mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnahm, was
schon ein erhöhtes Risiko für Koronarerkrankungen bedeutet.
Überwiegend handelte es sich dabei um eine Senkung der ST-
Strecke, hauptsächlich in den Ableitungen I und II.

Der Herzinfarkt unserer diabetischen Patienten ließ sich
elektrokardiographisch durch den charakteristischen Kurven-
verlauf meist eindeutig objektivieren. Es traten die selben
typischen Veränderungen auf, die auch bei stoffwechselgesun-
den Infarktpatienten das Bild der Kurve bestimmen. Ent-
sprechend dem Lebensalter der Patienten, waren im EKG sehr
häufig linkstypische Veränderungen zu erkennen. Ebenso wie
von Kuntze, Goldeck und Bruns berichtet wird, war auch bei
unseren Patienten kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der
koronaren Ausfälle und der Insulinbedürftigkeit des Diabetes
mellitus zu erkennen.

Von den Rhythmusstörungen, die im akuten Stadium erheblichen
Einfluß auf die Prognose haben, konnten wir bei unseren
diabetischen Patienten nach dem Infarkt am häufigsten eine
Tachycardie beobachten, die bei 15% der Patienten auftrat,
während 10% der Kranken ventriculäre Extrasystolen aufwiesen.

Nur 4 mal (5%) kam es zur absoluten Arrhythmie mit Vorhofflimmern und Pulsdefizit. In allen Fällen, in denen der akute Zustand überlebt wurde, waren die Rhythmusstörungen nur von kurzer Dauer.

Beim Vergleich verschiedener Statistiken fällt auf, daß sich hinsichtlich der Infarktlokalisierung kein gemeinsamer Nenner ergibt. Einmal werden mehr Vorderwand-, einmal mehr Hinterwandinfarkte angegeben, wohingegen sich die Anteile ausgedehnterer Infarkte am ehesten entsprechen. Auch aus der Auswertung unseres Krankengutes ergab sich keine bevorzugte Infarktlokalisierung, denn Hinterwand- (42%) und Vorderwandinfarkte (35%) traten fast im selbem Maße auf. Seltener waren die ausgedehnteren Infarkte, die unter Beteiligung des Septums, der Lateralwand oder der Spitze nur 23% der Patienten erlitten. Auffällig aber war, daß gerade in dieser Gruppe von Lokalisationen der Infarkt am häufigsten nicht überlebt wurde. Zum Schluß muß noch gesagt werden, daß eine häufige EKG-Untersuchung aller, auch der beschwerdefreien Diabetiker, zu einer frühzeitigen Erfassung koronarer Durchblutungsstörungen führen könnte, was in der Bekämpfung des Infarktes einen wesentlichen Schritt nach vorne bedeuten würde.

8. Die Stoffwechselsituation nach dem Infarktereignis.

Es ist von vielen Beobachtungen her bekannt, daß die Stoffwechsellage des Diabetikers durch das Infarktereignis stark beeinflusbar ist. Zwar kann die Stoffwechselsituation des Zuckerkranken auch nach dem Infarkt vollkommen kompensiert sein, doch erfolgt in der Mehrzahl der Fälle ein Blutzuckeranstieg, der weit über den Wert des beim "stoffwechselgesunden" Infarktpatienten bekannten Maßes hinausgeht und zur schweren Stoffwechseldekompensation, ja sogar zum Coma diabeticum führen kann.

Bei 48 (59%) von unseren diabetischen Infarktpatienten kam es zu einer Dekompensation der Stoffwechselsituation. Davon wurden 6 (7%) in praecomatösem Zustand zur Aufnahme gebracht und bei 1 Patienten hatte das Infarktereignis sogar zum Coma diabetikum geführt. Bei unseren Patienten erhielten wir keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung von der Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung abhängig sein könnte.

So kam es bei Patienten, die bisher nur auf Diät oder orale Antidiabetica eingestellt waren, genauso oft zur Dekompensation, wie bei Patienten, die mit hohen Insulindosen behandelt worden waren. Dagegen scheint die Dauer der diabetischen Erkrankung einen gewissen Einfluß auf die Stoffwechselsituation nach dem Infarkt zu haben. Nur 19% der Diabetiker, die nach dem Infarkt eine Stoffwechselentgleisung erlitten, erhielten zu diesem Zeitpunkt erstmalig Kenntnis von ihrer Erkrankung. Bei den anderen Patienten war der Diabetes schon längere Zeit bekannt und dauerte in den Fällen mit schwerster Stoffwechseldekompensation, mit einer Ausnahme, mehrere Jahre.

Auffällig war, daß die weiblichen Patienten in weit höherem Maße von Stoffwechselentgleisungen betroffen wurden als die Männer. So kam es bei 80% der Diabetikerinnen zu einer Dekompensation, wovon 25% praecomatöse Erscheinungen aufwiesen und 1 Patientin kam im Coma diabeticum zur Aufnahme.

Aus der folgenden Tabelle geht hervor, daß die Stoffwechselentgleisungen, zumindest bei den Frauen, einen negativen Einfluß auf die Prognose des Infarktes haben. So waren alle am akuten Ereignis verstorbenen Frauen in ihrer Stoffwechselsituation dekompensiert. Bei den Männern sind die Zahlen nicht so eindeutig. Hier erlebten 10 (67%) der Verstorbenen nach dem Infarktereignis eine Stoffwechselentgleisung.

	Gesamt	kompens.	leicht decomp.	schwer decomp.
Männer	67	29	36	2
am Infarkt verstorben	15	5	8	2
Frauen	15	3	8	4
am Infarkt verstorben	5		3	2

Tabelle 8: Stoffwechselsituation und Todesfälle nach dem Infarktereignis

Insgesamt läßt sich also sagen, daß es beim Diabetiker durch das Infarktereignis sehr häufig zu einer Dekompensation der Stoffwechsellage kommt, die durch ihren negativen Einfluß auf das Herz- Kreislaufsystem wiederum die Prognose des Infarktes erheblich verschlechtert.

Besonders große Bedeutung kommt deshalb der sorgfältigen Überwachung des Kohlehydratstoffwechsels zu, der in der akuten Phase in vielen Fällen sehr schwer zu beherrschen ist. Auf der einen Seite darf es nicht zur Acidose kommen, andererseits muß aber ein Absinken des Blutzuckers in den hypoglykämischen Bereich genauso vermieden werden wie eine zu schnelle Verringerung des Blutzuckers, da ja gerade in diesen Fällen eine imminente Gefahr hypoglykämischer Erscheinungen besteht. Hagen und Scheffler unterstreichen die durch den Herzinfarkt ausgelösten, reflektorischen Regulationsvorgänge und die damit verbundene Änderung der Kohlehydrattoleranz und der Insulinempfindlichkeit, weswegen die Regulierung des Blutzuckers mit größter Vorsicht geschehen müßte. Meist wird in Anbetracht der durch die Infarktbehandlung erfolgte Bettruhe eine völlige Neuein-

stellung des Zuckerstoffwechsels notwendig.

Zlotopolsky und Khazanov sehen grundsätzlich Vorteile in dem Verzicht auf Insulin, und sie dosierten es in Fällen, wo es nicht zu umgehen war, relativ niedrig und applizierten es in dosi refracta.

9. Sterbefälle im Verhältnis zu Diabetesdauer und Lebensalter.

Unter unseren 82 Infarktpatienten kam in 33 Fällen der Diabetes mellitus zur Ersteinstellung. Den Patienten war vorher ihre Stoffwechselstörung nicht bekannt gewesen und es läßt sich deshalb nicht exakt sagen, ob der Diabetes vorher schon bestanden oder der Infarkt erst zu seiner Manifestierung geführt hat. Aus diesem Grund werden diese Fälle in folgender Tabelle unter "neu entdeckt" eingestuft.

Dauer der diabetisch. Erkrankung	Männer			Frauen		
	Gesamt	Durchschnittsalter	Todesfälle	Gesamt	Durchschnittsalter	Todesfälle
neuentdeckt	31	66 J.	2	2	66 J.	
bis 5 Jahre	18	68 J.	7	10	67 J.	3
5-10 Jahre	4	63 J.	4	2	75 J.	1
10-20 Jahre	5	64 J.	2	1	69 J.	1
über 20 Jahre	3	59 J.				

Tabelle 9: Durchschnittsalter und Sterbefälle bei bestimmter Diabetesdauer

Bei den Patienten, die durch den Infarkt Kenntnis von Ihrer Kohlehydratstoffwechselstörung erhielten, war die Sterblichkeit sehr gering. Schon nach 5-jähriger Diabetesdauer verstarben 35% der Patienten, obwohl sie im Durchschnitt nur 2 Jahre älter waren als die Patienten mit neu entdecktem Diabetes. Bei einer Diabetesdauer von 5 bis 10 Jahren konnten nur noch 60% das akute Infarktereignis überleben, während bei noch längerer Einwirkungszeit der spezifisch diabetischen Komponenten die Hälfte der Patienten ad exitum kam obwohl in dieser Gruppe bei den männlichen Patienten das durchschnittliche Lebensalter etwas geringer war als bei den Kranken mit neu entdecktem oder bis zu 5 Jahre dauerndem Diabetes.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die den Infarkt um nicht mehr als 8 Wochen überleben konnten, betrug bei den Männern 66 Jahre, während die Frauen durchschnittlich 70 Jahre alt waren. Ähnliche Angaben gehen aus zahlreichen anderen Veröffentlichungen auch hervor.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß mit zunehmender Dauer des Diabetes mellitus die Prognose des Herzinfarktes schlechter wird und nach 10-jähriger Diabetesdauer nur die Hälfte der Patienten das akute Ereignis überlebten.

10. Überlebenszeit und Sterbefälle beim primärem Herzinfarkt von Diabetikern.

An den Folgen des akuten Infarktereignisses verstarben von unseren 82 stationär behandelten Diabetikern 20 innerhalb der ersten 8 Wochen. Das entspricht mit 24% der gesamten diabetischen Infarktpatienten gegenüber anderen Veröffentlichungen (Goldeck und Bruns 40,9%, Partamian und Bradley 38%) einer recht geringen Zahl letaler Ausgänge. Goldeck und Bruns werteten insgesamt 22 eigene Fälle von Herzinfarkt und Diabetes mellitus aus. Partamian und Bradley überblicken ein Krankengut von 258 diabetischen Infarktpatienten des Joslin Clinic Service des New England Deacones Hospital

in Boston. Wie die genannten Autoren konnten auch wir eine höhere Beteiligung weiblicher Patienten an der Infarktlethalität beobachten. So konnten die Männer in 22% der Fälle das akute Ereignis nicht überleben, während 33% der Frauen daran ad exitum kamen. Als sehr kritisch erwies sich schon der erste Tag nach dem Infarkt, den 85% der insgesamt verstorbenen diabetischen Infarktpatienten nicht überleben konnten, während die übrigen Sterbefälle etwa gleichmäßig in die ersten 8 Wochen nach dem Infarkt fielen. Von 5 weiteren Patienten ist bekannt, daß sie innerhalb von 12 Monaten nach dem Infarkt verstarben, 4 Patienten überlebten bis zu 5 Jahren und 6 weitere Patienten überlebten das akute Infarktereignis um mehr als 5 Jahre. Diese zeitlichen Resultate konnten dadurch gewonnen werden, daß die Patienten wieder zur klinischen Aufnahme kamen. Über das Schicksal von 47 Patienten, die in gebessertem Zustand entlassen werden konnten, ist hinsichtlich der Dauer der Überlebenszeit vorerst keine Aussage zu machen; dieser Fragestellung wird im Rahmen einer anderen Auswertung noch näher nachgegangen.

11. Ursachen der Letalität.

In einer amerikanischen Zusammenstellung aus den Jahren 1898 bis 1948 über die Lokalisation der terminalen Lokalisation in 4495 diabetischen Todesfällen, die durch Arteriosklerose bedingt waren, konnte Joslin eine relative Abnahme der Todesfälle an Nieren- und Extremitätensklerose, ein Gleichbleiben der Hirn- und eine bedeutende Zunahme der Herzarteriosklerose feststellen. Auch von anderen Autoren (Hagen und Scheffler, Bertram u.a.) wird immer wieder auf die bedrohliche Situation hingewiesen, die der Herzinfarkt als Spätkomplikation des Diabetes mellitus bedeutet.

Wir haben bei unseren Diabetikern, die an den Folgen des Herzinfarktes ad exitum kamen, die Ursache der Letalität untersucht und vergleichsweise auch die Patienten herangezogen, die das akute Ereignis zunächst überlebten und

während einer späteren klinischen Behandlung verstarben. In der ersten Gruppe waren es 6 Patienten, bei denen in unmittelbarer Folge des Infarktes ein Herzstillstand eintrat. bei 7 Patienten kam es in den Tagen nach dem akuten Ereignis in zunehmendem Maße zu Insuffizienzerscheinungen von seiten des linken Herzens, und der Tod trat schließlich als Folge eines Lungenödems und Versagens des linken Herzens ein. Einen Rezidivinfarkt konnten wir bei 6 der zuckerkranken Infarktpatienten als Todesursache feststellen und einmal war der Tod Folge eines 4 Wochen nach dem Infarkt eingetretenen apoplektischen Insults.

Todesursachen	bis 8 Wochen nach dem Inf.	mindestens 12 Wochen nach dem Infarkt
Folgen des Primärinfarktes	6	
Linksherzinsuff.	7	2
Rezidivinfarkt	6	5
Apoplekt. Insult	1	1
Maligner Tumor		1
Lungenembolie		3

Tabelle 10: Todesursachen diabetischer Infarktpatienten

In der zweiten Gruppe von Patienten, die das akute Ereignis zunächst überlebt hatten und in gebessertem Zustand die Krankenanstalt verlassen hatten, erlitten 5 innerhalb der ersten 18 Monate nach dem Primärinfarkt ein Rezidiv, von dem sie sich nicht mehr erholen konnten. Eine Lungenembolie trat 3 mal als Todesursache auf,

zwei Patienten erlagen einer Insuffizienz des linken Herzens und je einmal führte ein apoplektischer Insult und ein maligner Tumor zum letalen Ausgang. Die Todesursache in der zweiten Gruppe von Patienten unterscheidet sich offenbar nicht grundlegend von denen, die auch für die Sterblichkeit am Primärinfarkt verantwortlich waren. Ganz im Vordergrund stand dabei die Herz- und Kreislauftsituation, die sich bei älteren Diabetikern nach einem Infarkt nur sehr schwer wieder beherrschen ließ und in deren Folge es kontinuierlich zu einer Verschlechterung der Situation des vorgeschädigten Herzens kam.

12. Prognose des Herzinfarktes bei Diabetikern.

Die Anfallsletalität der Herzinfarkte wird in der Literatur nicht einheitlich beurteilt. Die Angaben über die Sterblichkeit innerhalb der ersten beiden Monate schwanken zwischen 6% und 54%, doch dürfte der Durchschnitt bei etwa 25 bis 35% liegen, denn in diesen Zahlenbereich fallen die meisten Angaben. Auch hinsichtlich der Prognose des Primärinfarktes bei Diabetikern sind die Meinungen geteilt.

Von unseren 82 Patienten erlagen dem Anfall, worunter die ersten beiden Monate nach Infarkteintritt zu verstehen sind, 20 Patienten, darunter 15 Männer und 5 Frauen. Die Gesamtzahl entspricht etwa 25% und aufgeschlüsselt nach den Geschlechtern ergibt sich für die Frauen mit 33% gegenüber den Männern mit 22% eine erhöhte Sterblichkeitsziffer. Diese Angabe entspricht den Zahlen der Anfallsmortalität der Stoffwechselgesunden und deshalb kann hier kein nennenswerter Einfluß des Diabetes auf die Infarktprognose in den ersten beiden Monaten nach dem Ereignis erkannt werden. Unberücksichtigt blieben hier freilich die übrigen auf die Infarktprognose einflußreichen Momente wie die Herz- Kreislauftsituation, Blutdruck, Lokalisation des Infarktes, Lebensalter und auch die Diabetesdauer wurde nicht berücksichtigt,

doch wurde schon in einem anderen Abschnitt eine erhöhte Sterblichkeit mit Zunahme der Diabetesdauer erwähnt. Eine hohe Sterblichkeitsquote war unter den Patienten zu finden, bei denen es nach dem Infarkt zu einem Kreislaufkollaps kam, doch überwogen bei uns die Patienten bei weitem, die auch nach der durch den Infarkt hervorgerufenen Kreislauf- und Allgemeinumstellung ihren Normo-bzw. Hypertonus behielten. Gillmann und Sachsse messen auf Grund ihrer Untersuchungen dem Diabetes keine Bedeutung für die Infarktprognose der ersten Wochen zu.

Andere Autoren beschreiben beim Diabetes eine schlechtere Prognose als beim Nichtdiabetiker (Hauss, Hagen und Scheffler, Hochrein, Bertram, Lasch und Matthes). Eine fast um das doppelte erhöhte Anfallsletalität der Diabetiker beschrieben Kuntze und Katz, was auch von Clawson und Bell anhand von Sektionen belegt wird. Die Langzeitprognose sieht Hauss durch den Diabetes nicht wesentlich verändert, doch dürfte im Einzelfall viel davon abhängen, welchen Einfluß die komplexen Faktoren der Stoffwechselstörung auf den Zustand der Gefäße nehmen.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Von 1947 - 1965 wurden an der II. Medizinischen Klinik Nürnberg 1553 Infarkte stationär behandelt. Bei 8,1% der Infarktpatienten bestand gleichzeitig ein Diabetes mellitus. Männer und Frauen waren in der Gruppe der Stoffwechselgesunden im Verhältnis 4,7:1 beteiligt, während bei einem Verhältnis von 2,2:1 bei den Diabetikern der Anteil der Frauen deutlich größer war. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 61 Jahre, das der Frauen 68 Jahre. Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. In der Infarktbeteiligung einzelner Berufe dominierten deutlich die Gruppe der Beamten und Angestellten bei den Männern und unter den weiblichen Patienten waren die Hausfrauen zahlenmäßig am stärksten vertreten. Bevorzugt traten die Infarkte im Frühjahr auf und fast gleich häufig in der übrigen Zeit des Jahres. Unter unseren Patienten erwiesen sich die als am meisten durch den Infarkt gefährdet, bei denen eine familiäre Disposition seitens des Diabetes mellitus bekannt war. Erst durch den Infarkt kam es bei 34 Patienten zur Manifestation des Diabetes; die durchschnittliche Dauer des Diabetes bis zum Infarkt betrug 6 1/2 Jahre. Die Männer hatten ihre Kohlehydratstoffwechselstörung etwa 7 Jahre bis zum Infarkt, die Frauen nur 4 Jahre. Mit zunehmendem Alter nahm die Diabetesdauer vor dem Infarkt bei beiden Geschlechtern ab. Neben heredofamiliärer Belastung und längerer Diabetesdauer erwiesen sich hinsichtlich des Infarktes auch Adipositas und Hypertonus als pathogenetisch wirksam. Häufig traten symptomarme, seltener stumme Infarkte auf, die aber keinen Rückschluß auf das Ausmaß des betroffenen Bezirkes oder die Prognose des Infarktes zuließen. Im EKG traten die typischen Infarktveränderungen in Erscheinung, die aber nicht in Zusammenhang mit der Insulinbedürftigkeit standen. An Rhythmusstörungen konnten wir Tachycardien (14,6%), ventriculäre Extrasystolen (10%) und 4% absolute Arrhythmien beobachten, die von kurzer Dauer waren, wenn der Infarkt überlebt wurde. Vorderwand und Hinterwand wurden vom Infarkt

etwa gleich häufig betroffen, ausgedehntere Infarkte traten bei 23,1% der Patienten auf. Während die Insulinbedürftigkeit keinen Einfluß auf die Stoffwechselsituation nach dem Infarkt hatte, kam es mit zunehmender Diabetesdauer häufiger zu Entgleisungen. Über die Hälfte der Patienten erlebte eine Dekompensation des Stoffwechsels, wobei die Frauen häufiger betroffen waren. Deutlich verschlechtert war die Prognose der Patienten mit schweren Stoffwechselentgleisungen. Auch mit zunehmender Diabetesdauer wird die Infarktprognose schlechter und nach 10-jähriger Dauer überlebte nur die Hälfte der Patienten das akute Ereignis. Von der vergleichsweise niedrigen Infarktletalität unserer Patienten waren die Frauen mit 33% stärker betroffen als die Männer, von denen nur 22,4% in den ersten 8 Wochen nach dem Infarkt ad exitum kamen. Als besonders kritisch erwiesen sich die ersten Tage nach dem Infarkt. Als Ursachen der Letalität traten in erster Linie das Linksversagen des Herzens und der Rezidivinfarkt in Erscheinung. Auch die Patienten, die das akute Ereignis zunächst überleben konnten, verstarben später vorwiegend auf Grund ihres vorgeschädigten Herzens.

Auf Grund unserer Beobachtungen wird die zentrale Stellung, der durch die Stoffwechselstörung bestimmten Faktoren in der Genese des Herzinfarktes diabetischer Patienten unterstrichen. Familiär belastete Patienten und Patienten mit manifestem Diabetes müssen auf die Notwendigkeit einer optimalen Stoffwechselführung hingewiesen werden, die, gepaart mit einer sinnvollen sportlichen Erhaltung, als beste Prophylaxe des Herzinfarktes gelten muß. Weiter sollte bei allen Frauen, die vor der Menopause einen Herzinfarkt erleiden, an eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel gedacht werden. Eine regelmäßige EKG - Kontrolle aller Diabetiker, auch der beschwerdefreien, würde frühzeitig über koronare Veränderungen aussagen, und bei jedem im Coma diabeticum eingelieferten Patienten muß elektrokardiographisch und mit Hilfe der Serumtransaminasen ein Herzinfarkt ausgeschlossen werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Aarseth, S.: Cardiovascular-Renal Disease in Diabetes mellitus. Oslo 1953
- Adlersberg, D.: Diabetes 7, 236 (1958)
Diabetes mellitus. 3. Kongress Internat. Diabetes Fed. 1958
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
Ann. Intern. Med. 58, 305 (1963)
- Albrink, M.J.;
P.H. Laviates a.
E.B. Man:
- Bähner, K.J.: Abhandlungen der Deutsch. Akad. der Wissenschaft. zu Berlin. Klasse für Medizin Jahrgang 64 Nr. 3
Ann. Intern. Med. 37, 273 (1952)
Ärztl. Wschr. 39, 928 (1953)
Med. Met. Hefte 13 (1958)
Arch. of Path. 53 (1952)
"Die Zuckerkrankheit"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1953
- Bloodworth, I.M.B.: Diabetes 12, 99 (1963)
- Boas, E.P.: I. Mount Sinai Hosp. 19, 411 (1952)
- Bockel, P.: Dtsch. med. Wschr. 871 (1956)
- Bogdanowicz, G.,
P. Osinski u.
F. Stein: Acta Clin. Belg. 8, 885 (1953)
- Brenner, I.H.: Diabetes 4, 223 (1955)
- Brezowsky, H.: Arch. für Kreislaufforschung 47, 159 (1965)
- Bürger, M.: "Angiopathia diabetica". Konservative Behandlung des Zuckerbrandes.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954
- Clawson, B.J. a.
E.T. Bell: Arch. Path. 48, 105 (1949)
- Csapó, G. u.
Szücs, S.: Akad. der Wissensch. zu Berlin. Klasse für Medizin 3, 165 (1964)
- Ditzel, I.: Konjunktival Karrene wed diabetes mellitus. Kopenhagen, Munksgaard 1962

Bjarque, P.,	Amer. I. Med. 27, 221 (1959)
A. Marble a.	
E.F. Tuller:	
Falta, W.:	Die Zuckerkrankheit, Wien 1939
Feldman, F. u.a.:	Arch. Int. Med. 79, 322 (1947)
Feldman, M. a.	Amer. I. Med. Sci. 228, 53 (1954)
M. Feldman jr.:	
Frank, E.:	Istanbul contrib. to clin. Science 2, 138 (1952)
	Diabetes 8, 174 - 178 (1959)
Fry, I.K.,	
I.R. Trounce,	
C.A.G. Cook a.	
T.R. Nichols:	
Gillmann, H. u.	Dtsch. Med. Wschr. 46, 2070 (1959)
B. Sachsse:	
Gofman, I.W.,	Circulation 2, 161 (1950)
H.B. Jones, u.a.	
Goldeck, H. u.	Med. Welt 49, 2559 (1961)
I. Bruns:	
Gordon, E.S.:	I. Lab. clin. Med. 48, 810 (1956)
Graef, I.:	Diabetes 5, 235 (1956)
Grafe, E.:	Handbuch der Inneren Medizin VII/2, Springer-Verlag 1955
	Experientia 16, 503 (1960)
Green, M.N., u.a.	Wiener Klinische Wochenschrift 956 (1953)
Greif, S. u.	
E. Moro:	
Hagen, H. u.	Therapie der Gegenwart, 96. Jahrgang
H. Scheffler:	134, (1957)
Harders, H.:	Der Internist 5, 115 (1964)
Hauss, W.H.:	Angina pectoris. Georg Thieme Stuttgart 1954
	Dtsch. Med. Journ. 7, 481 (1956)
	Klinik der Gegenwart. Bd. 2 Urban u.
Heinsen, H.A.:	Schwarzenberg, München 1956. "Die Zucker- krankheit".
	in: Bertram, F. und J. Kuntze:
	"Aktuelle Diabetesfragen". Georg Thieme Ver- lag Stuttgart.
Heteny, G.:	In: "Diabetes mellitus" von Reinhold Boller.
Hevelke, G.:	In: Diabetes mellitus. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

- Hevelke, G.: Zit. in: Bürger: "Angiopathia diabetica". Konservative Behandlung des Zuckerbrandes. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
- Hitzenberger: Wien, Arch. inn. Med. 2, 461 (1921)
- Hochrein, M.: Herzkrankheiten Bd.II
Dresden und Leipzig
- Jakobs, H.R.: I. Lab. and Clin. Med. 34, 116 (1949)
- Janert, H.,
G. Mohnike u.
P. Georgi: Klin. Wschr. 35, 110 1957
- Joslin, E.P.: I. Amer. Med. Ass. 121, 198 (1948)
- Kaeding, A.: In: Diabetes Mellitus.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
- Kaeding, A. u.
R. Hafemeyer: Ärztl. Praxis 4, 159 (1960)
- Katz, L.N.,
G.Y. Mills a.
F. Cisneros: Arch. Int. Med. 84, 305 (1949)
- Kink, R. u.
A. Wiedenbauer: Med. Mschr. 14, 804 (1960)
- Kinsell, L.W.: Diabetes 3, 358 (1954)
- Klempien, E.J. u.
K.D. Voigt: Scand. J. Clin. a. Lab. Invest. 1958
Bd. 10, Suppl. 31, 282
- Kuntze, J.: Ärztl. Wschr. 32 (1954)
- Kutschera, W. u.
F. Rettenbacher: Wien. Klin. Wschr. 626 (1955)
- Lasch, H.G. u.
K. Matthes: Herz und Kreislauf bei Diabetes mellitus. In: Handbuch innere Medizin
4. Aufl., Bd. IX
- Lefkovits, J.: I. Labor. and clin. Med. 23, 354 (1938)
- Lerman, S.,
B.M. Pogell a.
W. Lieb: Arch. Ophthalm. 57, 354 (1957)
- Levine, S.A. a.
F.F. Rosenbaum: Arch. Int. Med. 68, 1215 (1941)
- Lewis, L.A.,
R.W. Schneider a.
E.P. McCullagh: I. clin. Endocr. 4, 545 (1944)
- Lindner, J.: In: Histochemie der Atherosklerose,
Ätiologie, Pathologie, Klinik und
Therapie. (G. Schettler)

- Lippmann, H.: Abhandlungen der Deutsch. Adak. der Wissensch. zu Berlin Nr. 3 (1964)
- Lübken, W.: Diabetes mellitus. Stuttgart 1960
- Luft, R. u.a.: I. clin. Endocr. 15, 391 (1955)
- Lundbaek, V.: Schweiz. med. Wschr. 538 (1954)
- Marble, A.: Diabetes 4, 290 (1955)
- Marx, H.: Ärztl. Praxis 12, 270 (1960)
- Matz, P.B.: I. Amer. Med. Ass. 106, 2214 (1936)
- Mellinghoff, K.: Med. Klinik 50, 193 (1955)
- Mohnike, G.: Diabetes mellitus 3. Kongreß Internat. Diabetes Fed. 1958 Stuttgart
Georg Thieme Stuttgart 1959
Dtsch. Z. Verdau.- und Stoffwechselkr. 22, 15 (1962)
Pädiat. Praxis 2, 343 (1963)
Z. Klin. Med. 153, 236 (1955)
- Mohnike, G. u.
H. Richter: Ann. Int. Med. 34, 1137 (1951)
- Moschcowitz, E.: Kongreß Zentralblatt für die gesamte Innere Med. u. ihre Grenzgebiete.
Springer Verlag 167, 20 (1956)
- Mulholland, H.B.: Diabetes 12, 208 (1963)
- New, M.J. u.a.: 58. Tagg. Nordwestdtsh. Ges. Inn. Med. Hamburg 1962
- Otto, H.,:
M. Bennek u.
I. Degenhardt: Abhandlungen der Deutsch. Adak. d. Wissensch. Berlin, Jahrgang 64, Nr. 3
- Partamian, J.O. a.
R.F. Bradley: The New England, Journal of Medicine 9, 273 (1965)
- Popow, A.: Abhandlungen d. Deutsch. Akad. d. Wissensch. Berlin, Jahrgang 64 Nr. 3
- Poulsen, I.E.: Diabetes 2, 7 (1953)
- Ralli, E.P. u.a.: Metabolism. 6, 331 (1957)
- Randerath, E.,
P.B. Dietzel: III. Kongr. Intern. Diabetes Fed., Düsseldorf 1958, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
"Diabetic Mikroangiopathy".
In: Clinical Diabetes mellitus
New York, Mc Graw Hill, Book Co. 1962
- Rifkin, H. a.
L. Leiter: Das Serum- Eiweißbild. Stuttgart 1957
- Riva, G.:

- Robinson, I.W.: New Engl. I. Med. 246, 332 (1952)
- Rodriguez-Minon, L.L. u.a. Rev. clin. espan. 43, 385 (1951)
- Root, H.F.: Amer. Med. Ass. 113, 933 (1955)
- Root, H.F. a. T.P. Sharkey: New England. I. Med. 215, 605 (1936)
- Sautter, H. u. G. Sartori: Bull, Schweiz. Adak. med. Wiss. 1956 Bd. 13
- Scherf, D. a. L.J. Boyd: Klinik und Therapie der Herzkrankheiten und Gefäßerkrankungen. Springer Verlag Wien 1955
- Schertenleib, F. a. E.F. Tuller: Diabetes 7, 46 (1958)
- Schettler, G.: "Arteriosklerose" in: Klinik der Gegenwart Bd. 2 Verlag Urban und Schwarzenberg München
- Scheurlen, P.G.: Klin. Wschr. 33, 198 (1955)
- Stearns, S.A. Rudy a. M. Schlesinger: Arch. int. Med. 80, 463 (1947)
- Steigerwaldt, F.: In: Diabetes mellitus. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
- Steinberg, A.G.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 82, 197 (1959)
- Syllaba, I.: Abhandlungen der Deutsch. Akad. d. Wissensch. Berlin, Jahrgang 64 Nr. 3
- Szücs, S. u. G. Csapó: Abhandlungen der Deutsch. Akad. d. Wissensch. Berlin, Jahrgang 64 Nr. 3
- Thaddea S. u. K. Stiegert: Zbl. inn. Med. 121, (1942)
- Uhlenbruck, P.: Die Klinik der Coronarerkrankungen Berlin 1940
- Wagner, N.: England I. Med. 211, 2231 (1935)
- Warren, S.H. a. Ph. M. Lecompte: The Pathologie of Diabetes mellitus. Philadelphie 1952
- White, P. a. E. Waskow: Proc. Amer. Diabetes Ass. 8, 139 (1949)
- Wuhrmann, F. u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel 1952
- Zschoch, H.: Abhandlungen der Deutsch. Akad. d. Wissensch. Berlin, Jahrgang 64 Nr. 3
- Zlotopolsky, A.R. a. A.J. Khazanov: Klin. Med. (Mosk) 41, 5 (1963)

Am Schluß meiner Arbeit möge es mir gestattet sein,
Herrn Professor Dr. med. R. Schubert für die Über-
lassung des Themas, für die mir stets zuteil geworde-
ne Förderung und die in reichem Maße erteilten Rat-
schläge sowie für die Durchsicht der Arbeit herzlich
zu danken.

Lebenslauf

Am 12. Oktober 1939 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Karl Heller und seiner Ehefrau Margret, geb. Gödert, in Breslau geboren.

Von Ostern 1946 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschulen in Altena, Düsseldorf und Baiersbrunn. Dann wechselte ich an das Gymnasium, zunächst in Baiersbrunn und dann nach Tuttlingen. Dort legte ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Freiburg und ging nach 3 Semestern nach Erlangen, wo ich am 10. März 1965 die ärztliche Vorprüfung mit "gut" bestand.

Die folgenden Semester studierte ich in Erlangen und legte nach insgesamt 6 klinischen Semestern am 10. Juli 1968 die ärztliche Prüfung mit der Note "gut" ab.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990